

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Metoclopramid hameln 5 mg/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține clorhidrat de metoclopramidă 5,00 mg sub formă de clorhidrat de metoclopramidă monohidrat.

Fiecare fiolă a 2 ml soluție conține clorhidrat de metoclopramidă 10 mg sub formă de clorhidrat de metoclopramidă monohidrat.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml de soluție conține sodiu până la 3,19 mg – vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Acest medicament este o soluție limpede, incoloră, fără particule vizibile.

pH 3,0 – 5,0

Osmolalitate 270 – 310 mOsmol/kg

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți:

Metoclopramid hameln este indicat la adulți pentru:

- Prevenirea greței și vărsăturilor postoperatorii (PONV).
- Tratatamentul simptomatic al greței și vărsăturilor, inclusiv al greței și vărsăturilor induse de migrena acută.
- Prevenirea greței și vărsăturilor induse de radioterapie (RINV).

Copii și adolescenți:

Metoclopramid hameln este indicat la copii și adolescenți (1-18 ani) pentru:

- Prevenirea greței și vărsăturilor induse de întârzierea chimioterapiei (CINV), ca antiemetic de linia a doua.
- Tratatamentul greței și vărsăturilor postoperatorii deja instalate (PONV), ca antiemetic de linia a doua.

Pentru alte indicații, utilizarea la copii și adolescenți nu este recomandată.

4.2 Doze și mod de administrare

Pacienți adulți (toate indicațiile)

Pentru prevenirea PONV, se recomandă o doză unică de 10 mg. Pentru tratamentul simptomatic al greței și vărsăturilor, inclusiv al greței și vărsăturilor induse de migrena acută și pentru prevenirea greței și vărsăturilor induse de radioterapie (RINV): se recomandă o doză unică de 10 mg, repetată de până la trei ori pe zi.

Doza zilnică maximă recomandată este de 30 mg sau 0,5 mg/kg greutate corporală.

Durata tratamentului injectabil trebuie să fie cât mai scurtă posibil, iar trecerea la tratamentul oral sau rectal trebuie făcută cât mai curând posibil.

Durata maximă recomandată a tratamentului este de 5 zile.

Pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1-18 ani (toate indicațiile)

Doza recomandată este între 0,1 și 0,15 mg/kg greutate corporală, repetată de până la trei ori pe zi, administrată pe cale intravenoasă. Doza maximă în 24 de ore este de 0,5 mg/kg greutate corporală.

Tabel de dozare

Vârsta	Greutate corporală	Doză	Frecvență
1-3 ani	10-14 kg	1 mg	De până la trei ori pe zi
3-5 ani	15-19 kg	2 mg	De până la trei ori pe zi
5-9 ani	20-29 kg	2,5 mg	De până la trei ori pe zi
9-18 ani	30-60 kg	5 mg	De până la trei ori pe zi
15-18 ani	Peste 60 kg	10 mg	De până la trei ori pe zi

Durata maximă a tratamentului este de 48 de ore pentru tratamentul greței și vărsăturilor postoperatorii deja instalate (PONV).

Durata maximă a tratamentului este de 5 zile pentru prevenirea greței și vărsăturilor induse de întârzierea chimioterapiei (CINV).

Mod de administrare

Soluția poate fi administrată pe cale intravenoasă sau intramusculară.

Dozele intravenoase se administrează lent ca bolus (în decurs de minim 3 minute).

Trebuie respectat un interval minim de 6 ore între două administrări, chiar și în caz de vărsături sau respingere a dozei (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

La pacienții vârstnici trebuie luată în considerare o scădere a dozei, pe baza funcției renale și hepatice și pe baza fragilității generale.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei \leq 15 ml/minut), doza zilnică trebuie redusă cu 75%.

La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei 15-60 ml/minut), doza trebuie redusă cu 50% (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, doza trebuie redusă cu 50% (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Clorhidratul de metoclopramidă este contraindicat la copiii cu vârsta sub 1 an (vezi pct. 4.3).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.
- Hemoragie gastro-intestinală, obstrucție mecanică sau perforație gastro-intestinală, pentru care stimularea motilității gastro-intestinale constituie un risc.
- Feocromocitom confirmat sau suspectat, datorită riscului de episoade de hipertensiune arterială severă.
- Antecedente de dischinezie tardivă indusă de neuroleptice sau metoclopramidă.
- Epilepsie (frecvența și intensitatea crizelor crescută).
- Boala Parkinson
- Asocierea cu levodopa sau agoniști dopaminergici (vezi pct. 4.5).
- Antecedente cunoscute de methemoglobinemie cu clorhidrat de metoclopramidă sau deficit de NADH citocrom b5.
- Utilizarea la copiii cu vârsta sub 1 an, datorită riscului crescut de tulburări extrapiramidale (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări neurologice

Pot să apară tulburări extrapiramidale, în special la copii și adulți tineri și/sau atunci când sunt utilizate doze mari. Aceste reacții apar, de obicei, la începutul tratamentului și pot să apară chiar și după o administrare unică. În cazul apariției simptomelor extrapiramidale, administrarea de metoclopramidă trebuie întreruptă imediat. Aceste reacții sunt, în general, complet reversibile după întreruperea tratamentului, dar pot necesita un tratament simptomatic (benzodiazepine la copii și/sau medicamente anti-parkinsoniene anticolinergice la adulți).

Intervalul de timp de cel puțin 6 ore specificat la pct. 4.2 trebuie respectat între administrările de clorhidrat de metoclopramidă, chiar și în caz de vărsături sau respingere a dozei, pentru a se evita supradozajul.

Tratamentul pe termen lung cu metoclopramidă poate provoca dischinezie tardivă, potențial ireversibilă, în special la vârstnici. Tratamentul nu trebuie să depășească 3 luni datorită riscului de dischinezie tardivă (vezi pct. 4.8). Tratamentul trebuie întrerupt dacă apar semne de dischinezie tardivă.

Sindromul neuroleptic malign a fost raportat atât la asocierea metoclopramidei cu neuroleptice, cât și la administrarea metoclopramidei în monoterapie (vezi pct. 4.8). În cazul apariției sindromului neuroleptic malign, administrarea de clorhidrat de metoclopramidă trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Se solicită atenție sporită în cazul pacienților cu afecțiuni neurologice pre-existente și la pacienții tratați cu alte medicamente cu acțiune centrală (vezi pct. 4.3).

Simptomele bolii Parkinson pot fi, de asemenea, exacerbate de către clorhidratul de metoclopramidă.

Methemoglobinemia

A fost raportată methemoglobinemia, care poate fi determinată de deficitul de NADH citocrom b5 reductază. În aceste cazuri, clorhidratul de metoclopramidă trebuie întrerupt imediat și definitiv și trebuie inițiate măsurile corespunzătoare (cum este tratamentul cu albastru de metil).

Tulburări cardiace

După administrarea de metoclopramidă prin injecție, în special pe cale intravenoasă, au fost raportate reacții cardiovasculare grave, inclusiv cazuri de colaps circulator, bradicardie severă, infarct miocardic și prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.8).

Se solicită atenție deosebită la administrarea metoclopramidei, în special pe cale intravenoasă la populația vârstnică, la pacienții cu „sindromul sinusului bolnav” sau alte tulburări de conducere cardiacă (inclusiv prelungirea intervalului QT), pacienți cu dezechilibre electrolitice necorectate, bradicardie și la pacienții care utilizează medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT (de exemplu antiaritmice clasă IA și III, antidepressive triciclice, macrolide, antipsihotice (vezi pct. 4.8)).

Dozele intravenoase se administrează lent ca bolus (în decurs de minim 3 minute), în vederea reducerii riscului de reacții adverse (de exemplu, hipotensiune arterială, akatizie).

Insuficiență renală sau hepatică

La pacienții cu insuficiență renală sau cu insuficiență hepatică severă, se recomandă o reducere a dozei (vezi pct. 4.2).

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiolă (2 ml), adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asociere contraindicată

Levodopa sau agoniștii dopaminergici și clorhidratul de metoclopramidă prezintă un antagonism reciproc (vezi pct. 4.3).

Asociere de evitat

Alcoolul etilic potențează efectul sedativ al clorhidratului de metoclopramidă.

Asociere de luat în considerare

Datorită efectului prokinetic al clorhidratului de metoclopramidă, absorbția anumitor medicamente poate fi modificată.

Anticolinergice și derivați ai morfinei

Anticolinergicele și derivații morfinei pot avea un antagonism reciproc cu clorhidratul de metoclopramidă asupra motilității tractului digestiv.

Deprimante ale sistemului nervos central (derivați ai morfinei, anxiolitice, antihistaminice H1 sedative, antidepressive sedative, barbiturice, clonidină și medicamente asociate)

Efectele sedative ale deprimantelor Sistemului Nervos Central și clorhidratului de metoclopramidă sunt potențate.

Neuroleptice

Clorhidratul de metoclopramidă împreună cu alte neuroleptice pot avea un efect aditiv asupra apariției tulburărilor extrapiramidale.

Medicamente serotoninergice

Utilizarea clorhidratului de metoclopramidă împreună cu medicamente serotoninergice, cum sunt ISRS poate să crească riscul de apariție a sindromului serotoninergic.

Digoxina

Clorhidratul de metoclopramidă poate să scadă biodisponibilitatea digoxinei. Este necesară monitorizarea atentă a concentrației plasmatice.

Ciclosporina

Clorhidratul de metoclopramidă crește biodisponibilitatea ciclosporinei (C_{max} cu 46% și expunerea cu 22%). Este necesară monitorizarea atentă a concentrației plasmatice de ciclosporină. Nu se cunosc consecințele clinice.

Mivacurium și suxametoniu

Metoclopramida soluție injectabilă poate să prelungească durata blocului neuro-muscular (prin inhibarea colinesterazei plasmatice).

Inhibitori puternici ai CYP2D6

În cazul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP2D6, cum sunt fluoxetina și paroxetina, nivelurile de expunere ale clorhidratului de metoclopramidă sunt crescute. Deși semnificația clinică este incertă, pacienții trebuie monitorizați pentru reacții adverse.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Un volum mare de informații provenite de la femeile gravide (mai mult de 1000 de expuneri) nu a indicat toxicitate malformativă sau fetotoxicitate. Clorhidratul de metoclopramidă poate fi utilizat în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic. Datorită proprietăților farmacologice (similar altor neuroleptice), în cazul administrării clorhidratului de metoclopramidă în ultimul trimestru al sarcinii, sindromul extrapiramidal la nou-născut nu poate fi exclus. Clorhidratul de metoclopramidă trebuie evitat în ultimul trimestru al sarcinii. Dacă se utilizează clorhidratul de metoclopramidă, trebuie efectuată monitorizarea neonatală.

Alăptarea

Metoclopramida este excretată în laptele matern într-o cantitate scăzută. Reacțiile adverse la copilul alăptat nu pot fi excluse. De aceea, clorhidratul de metoclopramidă nu este recomandată în timpul alăptării. Trebuie luată în considerare întreruperea administrării clorhidratului de metoclopramidă la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Clorhidratul de metoclopramidă are o influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Clorhidratul de metoclopramidă poate provoca somnolență, amețală, diskinezie și distonie care pot afecta vederea și, de asemenea, pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse clasificate pe aparate, sisteme și organe. Frecvențele sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatice		
	Cu frecvență necunoscută	Methemoglobinemia, care poate fi determinată de deficitul de NADH citocrom b5 reductază, în special la nou-născuți (vezi pct. 4.4)

		Sulfhemoglobinemie, în special la administrarea concomitentă de doze mari de medicamente cu sulf
Tulburări ale sistemului imunitar		
	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
	Cu frecvență necunoscută	Reacții anafilactice (incluzând șoc anafilactic), în special după administrarea intravenoasă
Tulburări endocrine*		
	Mai puțin frecvente	Amenoree, Hiperprolactinemie
	Rare	Galactoree
	Cu frecvență necunoscută	Ginecomastie
Tulburări psihice		
	Frecvente	Depresie
	Mai puțin frecvente	Halucinații
	Rare	Stare confuzională
	Cu frecvență necunoscută	Idei suicidare
Tulburări ale sistemului nervos		
	Foarte frecvente	Somnolență
	Frecvente	Tulburări extrapiramidale (în special la copii și adulți tineri și/sau atunci când doza recomandată este depășită, chiar și după o administrare unică) (vezi pct. 4.4), Parkinsonism, Acatizie
	Mai puțin frecvente	Distonie (inclusiv tulburări vizuale și crize oculogire), dischinezie, reducerea nivelului de conștiență
	Rare	Convulsii, în special la pacienții epileptici
	Cu frecvență necunoscută	Dischinezie tardivă care poate fi persistentă, în timpul tratamentului sau după tratament prelungit, în special la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4), Sindrom neuroleptic malign (vezi pct. 4.4)
Tulburări cardiace		
	Mai puțin frecvente	Bradicardie, în special cu formularea intravenoasă
	Cu frecvență necunoscută	Stop cardiac, care apare la scurt timp după administrarea injectabilă și care poate fi consecința bradicardiei (vezi pct. 4.4); Bloc atrio-ventricular, Bloc sinusal, în special după administrarea intravenoasă; Prolungirea intervalului QT pe electrocardiogramă; Torsada vârfurilor
Tulburări vasculare		
	Frecvente	Hipotensiune arterială, în special cu formularea intravenoasă
	Cu frecvență necunoscută	Șoc, sincopă după administrarea injectabilă. Hipertensiune arterială acută la pacienții cu feocromocitom (vezi pct. 4.3) Creștere tranzitorie a tensiunii arteriale
Tulburări gastro-intestinale		
	Frecvente	Diaree
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
	Frecvente	Astenie

* Tulburări endocrine apărute în timpul tratamentului pe termen lung în legătură cu hiperprolactinemia (amenoree, galactoree, ginecomastie).

Următoarele reacții, uneori asociate, apar mai frecvent atunci când se utilizează doze mari:

- Simptome extrapiramidale: distonie acută și dischinezie, sindrom parkinsonian, acatizie, chiar și după o administrare unică a medicamentului, în special la copii și adulți tineri (vezi pct. 4.4).
- Somnolență, reducerea nivelului de conștiență, confuzie, halucinații.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Pot să apară tulburări extrapiramidale, somnolență, reducerea nivelului de conștiență, confuzie, halucinații și stop cardio-respirator.

Tratament

În caz de simptome extrapiramidale asociate sau nu supradozajului, tratamentul este doar simptomatic (benzodiazepine la copii și/sau medicamente anti-parkinsoniene anticolinergice la adulți).

În funcție de starea clinică, trebuie efectuate un tratament simptomatic și o monitorizare continuă a funcțiilor cardio-vasculare și respiratorii.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul tulburărilor funcționale gastrointestinale; Propulsive, codul ATC: A03FA01.

Clorhidratul de metoclopramidă este un derivat de benzamidă. Printre diferitele sale proprietăți este utilizat pentru proprietățile sale antiemetice. Efectul antiemetice este rezultatul a două mecanisme care acționează la nivel central:

- antagonismul receptorilor dopaminergici D2 în zona declanșatoare a chemoreceptorului și în centrul de vărsături din medulla implicate în vărsături induse de apomorfina;
- antagonismul receptorilor serotoninergici 5HT3 și agonismul receptorilor 5HT4 implicați în vărsături induse de chimioterapie.

În plus față de acțiunea principală, printr-un mecanism de acțiune periferic, metoclopramida are un efect stimulator asupra motilității digestive. Există un efect anti-dopaminergic și o întărire a acțiunii acetilcolinei, care are ca rezultat o golire gastrică accelerată și o creștere a presiunii sfincterului esofagian inferior. Clorhidratul de metoclopramidă nu are nicio influență asupra secreției gastrice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intramusculară, biodisponibilitatea relativă în comparație cu administrarea intravenoasă este de 60 până la 100%. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în decurs de 0,5 până la 2 ore.

Volumul de distribuție este de 2-3 l/kg; 13-22% este legat de proteinele plasmatice.

Metoclopramida este excretată în principal în urină, atât sub formă nemodificată, cât și sub formă de conjugați sulfat sau glucuronid. Principalul metabolit este sulf conjugat N-4.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 5 până la 6 ore, indiferent de calea de administrare.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă, clearance-ul metoclopramidei este redus cu până la 70%, în timp ce timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este crescut (aproximativ 10 ore pentru un clearance al creatininei de 10-50 ml/minut și 15 ore pentru un clearance al creatininei <10 ml/minut).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică, a fost observată acumularea metoclopramidei, asociată cu o reducere de 50% a clearance-ului plasmatic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Testele efectuate pe subiecți animale nu au evidențiat niciun risc pentru siguranță la om. Aceasta se bazează pe datele din studiile farmacologice cu privire la siguranță și la datele privind toxicitatea după administrare repetată, genotoxicitate, carcinogenitate și toxicitate asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid citric monohidrat
Citratură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric concentrat (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.
Păstrați fiola în cutie pentru a fi protejată de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiole din sticlă neutră incoloră de tip I a câte 2 ml soluție injectabilă ambalate în cutii de carton ce conțin câte 10 fiole în fiecare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1, 31787, Hameln,
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14269/2022/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Ianuarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2022